

Ефективност на фиксираната дозова комбинация bisoprolol/amlodipine при АХ

Приложението на фиксирана дозова комбинация от bisoprolol и amlodipine е асоциирано с подобро спазване на терапията от пациентите и с постигане на таргетните стойности на артериалното налягане при по-голям брой болни, в сравнение със свободната комбинация от тези медикаменти, което е от изключително важно значение за понижаване на риска за сърдечносъдови събития (1-6).

Артериалната хипертония (АХ) е основен рисков фактор за коронарни, церебрални и бъбречни съдови заболявания (1), като е отговорна за 57% от всички случаи на летален изход от инфаркт и на 24% от тези в резултат на коронарни заболявания (2).

Според последните препоръки на Европейското общество по кардиология/Европейското общество по хипертония (ESC/ESH), „монотерапията позволява постигане на прицелните стойности на артериалното налягане само при ограничен брой пациенти с артериална хипертония“ и „е необходимо използване на повече от един медикамент за адекватен контрол на артериалното налягане при повечето болни“ (3).

В указанията на 7-ия Обединен национален комитет по превенция, детекция, оценка и лечение на повишеното артериално налягане (JNC7) се препоръчва

при стойности на артериалното налягане (АН) $>20/10$ mmHg над прицелните предпочитано да се започва комбинирана терапия с два медикамента – като свободна или като фиксирана комбинация (4).

Чрез съвместно прилагане на антихипертензивните медикаменти не се налага повишаване на дозите им, което води до повишен риск за нежелани ефекти – основната причина за неспазване на предписаното лечение. Комбинирано приложение на понижавашите АН средства позволява използването на по-ниски дози на всеки отделен препарат, което понижава вероятността за странични явления на фона на сходен или подобрен контрол на АН.

В този контекст е разработена фиксираната дозова комбинация (FDC) от бета-блокera (BB) bisoprolol и блокera на калциевите канали (CCB) amlodipine в дози от респективно 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg и 10 mg/10 mg. За разлика от неселективните BB, bisoprolol не оказва ефект върху дихателната система, хемодинамиката и метаболизма. Amlodipine е дългодействащ дихидропиридинов CCB, който селективно инхибира калциевия йонен инфлукс през клетъчните мембрани, с по-силно изразен ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху кардиомиоцитите.

И bisoprolol, и amlodipine се използват широко като антихипертензивни медикаменти. Комбинацията им оказва адитивен ефект, тъй като двата медикамента имат различни и допълващи се механизми на действие за понижаване на АН: например, amlodipine понижава общото периферно съдово съпротивление, а bisoprolol намалява сърдечната честота и оттам – сърдечния дебит.

Целта на представеното проучване е оценка на ефекта вър-

ху спазването на терапията при преминаване от прием на свободна към лечение с FDC от bisoprolol и amlodipine при голяма популация болни (5). Участниците са възраст ≥ 18 години с първична артериална хипертония, които са преминали от лечение със свободна комбинация към прием на FDC от bisoprolol и amlodipine поне четири седмици преди началото на изследването. Проследени са АН и основни лабораторни показатели в началото на проучването, на третия и на шестия месец.

Спазването на лечението е оценено чрез броя на таблетките (приети таблетки/предписани таблетки $\times 100$) и е дефинирано по следния начин: отлично ($>90\%$), добро (76-90%), умерено (51-75%), лошо ($<50\%$).

Участниците са общо 10 532 пациенти (средна възраст 59 години; 48% жени); 22% са били със ЗДТ2 и 38% – със сърдечносъдови заболявания (CC3). Средните дневни дози на FDC (bisoprolol 5.8 mg и amlodipine 6.4 mg) не са се различавали съществено от прилаганите средни дози на медикаментите в свободните комбинации (съответно 5.5 mg и 6.1 mg).

На шестия месец след началото на изпитването при 95% от участниците е регистрирано добро към отлично спазване на терапията. Сравнението на стойностите на АН в началото на проследяването и след шест месеца показва значителни промени – средни стойности на систолното АН съответно 147.3 спрямо 130.9 mmHg; средни стойности на диастолното АН респективно 87.9 срещу 79.1 mmHg.

Клинично значимо подобрение в контрола на систолното АН е постигнато при 82% от пациентите. При хората със съпътстващи заболявания преминаването на лечение с FDC е довело до сигнификантно понижаване на

Таблица 1. Спазване на терапията от пациентите на визита 5 (6 месеца след началото на терапията)

Спазване на терапията n=11 429	n	%
Отлично (прием на >90% от предписаните таблетки)	9 610	84
Добро (прием на 76-90% от предписаните таблетки)	1 689	15
Умерено (прием на 51-75% от предписаните таблетки)	107	1
Лошо (прием на <50% от предписаните таблетки)	23	
Общо	11 429	100
Добро към отлично ($\geq 76\%$) спазване на терапията	11 299	99

Таблица 2. Промени в артериалното налягане и сърдечната честота

	САН (mmHg)	ДАН (mmHg)	Пулсово налягане (mmHg)	СЧ (уд/мин)
	n Mean (SD) median Q1 - Q3	n Mean (SD) median Q1 - Q3	n Mean (SD) median Q1 - Q3	n Mean (SD) median Q1 - Q3
Визита I (начало на изпитването)	12 383 147.6 (16) 148 138 - 160	12 373 88.3 (10) 90 80 - 95	12 369 59.3 (13) 60 50 - 70	12 333 75.8 (10) 76 68 - 82
Визита IV (след 6 месеца)	11 472 131.2 (10) 130 125 - 139	11 463 78.9 (7) 80 75 - 83	11 457 52.3 (10) 50 45 - 60	11 408 68.4 (7) 68 64 - 72
Разлика mean$\pm$SD	11 433 16.5 (15) 15 5 - 27	11 417 9.5 (11) 10 0 - 16	11 407 7.1 (14) 5 0 - 15	11 322 7.7 (10) 7 0 - 14
Величина на ефекта по Cohen*	1.26	1.04	0.6	0.85

*Величина на ефекта по Cohen: 0.2 =малък, 0.5 =среден, 0.8 =голям

стойностите на АН. Регистрирани са общо 89 (0.7%) нежелани явления – отоци, главоболие, замаяност.

В друго изпитване са анализирани данните на 12 242 пациенти (средна възраст 59.1 години, 49% жени) (6). Най-младият пациент е бил на възраст 19 години, а най-възрастният – на 99 години. Нито възрастта, нито полът са оказали влияние върху стойностите на АН в началото на изпитването. 4 828 пациенти (39%) са имали съпътстващи сърдечносъдови заболявания (ССЗ), а 2 644 души (21%) – ЗДТ2; 13% от участниците са имали и ССЗ, и ЗДТ2.

Преди започване на проучването, всички пациенти са получавали свободна комбинация от bisoprolol (средно 5.5 $\pm$ 1.5 mg) и amlodipine (средно 6.1 $\pm$ 2 mg).

Повечето от изследваните (8 497, 72%) са лекувани с най-ниската възможна комбинация от 5 mg bisoprolol и 5 mg amlodipine. Средната продължителност на лечението със свободна комбинация преди преминаване към FDC е била 16.8 месеца (SD $\pm$ 15). Средната давност на хипертонията е била 8.8 $\pm$ 6 години.

Средните дневни дози на FDC (bisoprolol 5.8 mg $\pm$ 2 mg и amlodipine 6.3mg $\pm$ 3 mg) са били сходни на тези в свободните комбинации (съответно 5.5 mg и 6.1 mg). При преминаване от свободна към фиксирана комбинация от bisoprolol и amlodipine в около 80% от случаите не са променени дозите на медикаментите.

Данни за спазването на терапията са налични за 11 429 от пациентите (92%) (Таблица 1).

Шест месеца след преминаване към FDC от bisoprolol и amlodipine, 99% от участниците са били с добро към отлично ($\geq 76\%$) спазване на терапията, за което се смята, че е довело до наблюдаваната редукция в стойностите на систолното и на диастолното АН (-16.5 mmHg за систолното и -9.5 mmHg за диастолното). Освен това, пулсовото налягане се е редуцирало с -7.1 mmHg, а СЧ се е понижала със средно -7.7 уд/минута (Таблица 2).

В началото на изпитването АН не е била добре контролирана при 3 664 участници (30%). След шест месеца на терапия с непостигнати таргетни стойности на АН са били само 130 пациенти (1%). Индексът на телесна маса (ИТМ, BMI) е оказал влияние върху стойностите на АН в

Alotendin®

bisoprolol/amlodipine

таблетки 5mg/5mg x30 броя, 5mg/10mg x30 броя, 10mg/5mg x30 броя



**ВСЕКИ СЛЕДВАЩ
МИГ Е НЕПОВТОРИМ!**

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Моля прочетете кратката характеристика на продукта преди да предпишете Alotendin®. Дата на последно одобрена КХП: 28. 07. 2021 г. Alotendin® е запазена търговска марка на EGIS Pharmaceuticals PLC BG 21 ALO 006 PA/ИАЛ-55344-19.11.2021 г.

За повече информация: ТП ЕГИС Фармасютикълс
гр. София, ул. „Ал. Жендов“ №6, ет. 6, Тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg, www.egis.space



началото на изпитването, но не и върху тези след шест месеца на FDC терапия.

Докладвани са общо 101 нежелани лекарствени ефекти – най-често периферни отоци (n=24) и отоци на ставите (n=11), следвано от брадикардия, замаяност и главоболие (n=5 за всяко). Само осем странични ефекти са класифицирани като сериозни: три случая на предсърдно мъждене (един от които не е бил свързан с терапията); два случая на сърдечна недостатъчност; един на мозъчносъдова недостатъчност; един на ангиоедем; една травма на главата, довела до летален изход (без връзка с лечението). Само девет пациенти от 12 424 (0.07%) са прекратили терапията поради нежелани ефекти.

Обсъждане

Сериозен проблем при дългосрочното лечение на заболявания като АХ е спазването на терапията от пациентите. Болните често не успяват да постигнат целевите стойности на АН, тъй като не приемат предписаните им медикаменти, особено когато те са повече на брой и когато получават лекарствени средства по повод и на други заболявания.

От друга страна, стриктни-

ят контрол на АН е от изключително важно значение за понижаване на риска за сърдечносъдови събития, особено при хора с АХ и с допълнителни рискови фактори като ЗДТ2. Основната цел на антихипертензивната терапия е свеждане до минимум на рисковете, асоциирани с повишени стойности на АН, без да оказва неблагоприятно влияние върху качеството на живота.

Резултатите от редица клинични проучвания показваха, че малки разлики в стойностите на АН често водят до много големи различия в честотата на клинични събития. През последните години се натрупаха данни, че неадекватният контрол на АН, сам по себе си, е независим рисков фактор за развитието на диабет при хора с АХ.

Най-голямото предимство на FDC от bisoprolol и amlodipine е редуцията на броя таблетки, които трябва да се приемат, като чрез този подход се постига повишаване на честотата на спазване на терапията с 26%. Доброто възприемане на FDC от болните се потвърждава от факта, че в края на второто проучване 90% от тях са заявили, че предпочитат FDC пред свободните комбинации.

Изводите за клиничната практика:

Доброто и отличното спазване на терапията с фиксираната дозова комбинация от bisoprolol и amlodipine е свързана с подобрен контрол на АН и оттам – с редуция на сърдечносъдовия риск.

Използвани източници:

1. Gaziano T., Opie L., Weinstein M. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006; 368:679-686 www.thelancet.org
2. Murray C., Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504 [www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(96\)07492-2.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(96)07492-2.pdf)
3. Joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; 28:1462-1536 www.academic.oup.com/eurheartj
4. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-70 www.jamanetwork.com
5. Hostalek U., Czarnecka D. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10 000 patients. *Cardiol Ther* 2015 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675749/
6. Hostalek U., Koch E. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: results of a multinational non-investigational study. *Cardiovasc Disord Med* 2016 <https://oatext.com/pdf/CDM-1-118.pdf>



„Лийд Консулт“ ЕООД е търговско дружество, което е тясно специализирано в предоставянето на счетоводни и правни услуги на физически и юридически лица. Част от клиентите на дружеството са лекари и стоматолози на свободна практика, лечебни заведения (медицински и дентални центрове, лекарски и дентални кабинети) за първична и специализирана извънболнична помощ, както и търговци на едро с медицински изделия и лекарствени продукти.

Лийд Консулт осъществява следните дейности:

1. Регистрация на търговски дружества за осъществяване на дейност като лечебно заведение;
2. Регистрация на търговски дружества като лечебни заведения по Закона за лечебните заведения;
3. Сключване на договори с НЗОК на лекари на свободна практика;
4. Регистрация на складодържатели, вносители и търговци на едро с медицински изделия и лекарствени продукти
5. Внос и пускане на пазара на медицински изделия, включително обезпечаване на законовите изисквания при преетикетиране и/или преупаковане на медицински изделия.

Ако имате необходимост от съдействие във връзка с извършване на някоя от гореописаните дейности, или се нуждаете от друг вид счетоводно или правно съдействие, можете да ни потърсите на някои от посочени по-долу контакти:

Lead Consult Ltd.

e-mail: office@leadconsult-bg.com

website: www.leadconsult-bg.com

phone: + 359 88 88 33 408